



# **Diagnostisering av oralt plateepitelcarcinom**

## **- Klinisk undersøkelse og fremtidige teknikker -**



Glenn Eric Bråthen og Christina M. S. Bergheim

Kull H-02

Veileder: Magne Bryne



## **Innhold**

Forord	3
Epidemiologi	4
Etiologi og risikofaktorer	4
Intraorale manifestasjoner og predileksjonssteder	6
Systemiske manifestasjoner	6
Differensialdiagnoser	7
<i>Leukoplaki, erythroplaki, lichen planus, snus keratose, nikotin stomatitt, oral submukøs fibrose, vedvarende ulcerasjoner</i>	
Patient`s og doctor`s delay	12
Hvordan skal man gå frem for å oppdage mistenkelige lesjoner?	12
<i>Generell anamnese, klinisk undersøkelse</i>	
Nye diagnostiseringsmetoder og fremtidige teknikker	17
<i>Molekylærbiologiske undersøkelser</i>	
Genanalyser	17
Salivadiagnostikk	19
Proteomer som diagnostisk markører	19
Transkriptomer som biologiske markører	19
Bruk av transkriptomer i serum sammenlignet med saliva	21
Måling av telomerase aktivitet	22
Måling av frie radikaler	22
Fremtidsaspekter	23
Oral Fluid Nano Sensor Test	23
Eksfoliativ cytologi	23
Oral CDX Brush biopsy	24
<i>Visualiseringsundersøkelser</i>	
Vevsfarging - Toluidin blått, Rose Bengal	26
Autofluorescens	29
Screening av oral cancer	31
Etterord	32
Litteraturliste	33



## **Forord**

*Hvert år diagnostiseres ca. 250 nye tilfeller av oral cancer i Norge. Rundt 90 % er orale plateepitelcarcinomer, og av disse pasientene vil inntil 50 % dø innen fem år. Dette gjør OPC til en svært alvorlig sykdom med høy dødelighet. Tidlig diagnostisering er av stor betydning for overlevelsen, og her kan allmenntannlegen spille en viktig rolle. Ved grundig klinisk undersøkelse av bløtvev kan man oppdage lesjoner på et tidlig stadium, slik at eventuell nødvendig behandling kan settes i gang så tidlig som mulig. Dette kan redde liv! Selv om man som allmenntannlege sjelden vil møte OPC, gjør ikke det situasjonen til mindre viktig for den enkelte pasienten som rammes. Det at OPC sjelden ses, kombinert med en hektisk og travel hverdag, øker sannsynligheten for at tilfeller blir oversett.*

*Med denne oppgaven ønsker vi å belyse betydningen av allmenntannlegens rolle i diagnostiseringsarbeidet, for den kan være avgjørende for pasienten! Samtidig vil vi også beskrive noen metoder som kan hjelpe oss i arbeidet. De kan både benyttes til diagnostisering, vurdering av malignitetsrisiko, behandlingsresultat, progresjon av cancer og diagnostisering av residiv. Det må fortsatt en del forskning til før disse metodene blir akseptert til allment bruk. Fortsatt er det biopsien som regnes som "gullstandarden" for diagnostisering, men en gang i fremtiden vil kanskje en enkel spyttprøve være det som trengs for å avdekke en cancer i munnhulen? Eller hva med å la pasienten skylle med et spesielt fargestoff som vil markere de stedene hvor kreftutvikling vil skje? Da kunne man behandle kreften før den kom, og det hadde jo vært det absolutt ideelle. Dette er noen av visjonene som preger dagens forskning. Det er fortsatt en lang vei å gå, men uten visjoner blir veien bare enda lenger.*



## **Epidemiologi**

Kreft krever hvert år over 2 millioner menneskeliv verden over. Ifølge den årlige rapporten *Cancer in Norway*, fikk 24 228 mennesker stilt en kreftdiagnose i 2005. Cancer i munnhule og pharynx utgjorde 415 av tilfellene. Ser man bort ifra cancer i spyttkjertler og pharynx, utgjorde cancer i leppe, tunge og andre steder i munnhulen 235 av disse. Ca 90 % av alle oral cancer er plateepitel carcinomer. Kun 50 % av pasientene overlever 5 år. Likevel er det mange som ikke er klar over at oral cancer finnes.

Hovedsakelig er det den eldre befolkningen som rammes, og gjennomsnittsalderen ved diagnostisering er 65 år. I vesten er 98 % over 40 år, men de siste årene er det sett en stigning hos unge menn. Med dagens "eldrebølge" vil vi trolig også se en økning i fremtiden.

I dag rammes dobbelt så mange menn som kvinner. *Cancer in Norway 2005* rapporterer om 235 tilfeller av oropharyngeal cancer hos menn, mens det var 180 tilfeller hos kvinner. Da kvinner nå røyker mer og lever lenger enn menn, minskes stadig forskjellen. Det er også geografiske forskjeller. I India og noen andre asiatiske land utgjør oral cancer over 50 % av krefttilfellene. Dette har blant annet sammenheng med høyt forbruk av betel nøtt og reversert røyking i disse områdene. I tillegg er prevalensen høyere blant svarte enn hvite, og OPC hos svarte har også en dårligere prognose. Dette skyldes trolig sosiale og miljømessige faktorer.

## **Etiologi og risikofaktorer**

Tidlig identifisering av risikopasienter er viktig for å kunne diagnostisere så tidlig som mulig. Flere risikofaktorer er funnet. Røyking og høyt alkoholinntak er de to viktigste i den vestlige verden. Alkoholens carcinogene effekt er forbundet med den primære metabolitten acetaldehyd, og tobakk og alkohol virker synergistisk. Synergisme ses også mellom alkohol og dårlig munnhygiene. Dette er knyttet til bakterienes produksjon av carcinogene metabolitter, deriblant acetaldehyd. Dårlig munnhygiene alene innebærer liten risiko. Kronisk traume, fra for eksempel en protese, vil ikke øke risikoen i seg selv, men kan være med på å akselerere videreutviklingen av eksisterende lesjoner.





Alle former for tobakk er blitt assosiert med OPC - ikke bare sigaretter, men også sigarer, piperøyk og skråtobakk. Snus er også antatt å øke risikoen for OPC, men sikker dokumentasjon på dette er foreløpig ikke funnet. I Norge øker snusbruken blant unge sterkt. I blant annet India, Sri Lanka, Pakistan og Thailand er tygging av betelnøtt en viktig risikofaktor. Effektene av langtids høyt forbruk er karakteristiske i munnslimhinnen.

Som tidligere nevnt, er også høy alder en risikofaktor. Kjønn og rase spiller også inn, der menn og svarte har høyest risiko. UV-stråling er den viktigste årsaken til utvikling av OPC på lepper. Forekomsten av leppeccancer er på vei ned. Leppeccancer har best prognose, og 85 % overlever 5 år. Det er altså forskjeller mellom leppeccancer og intraoral cancer, både når det gjelder etiologi, biologisk utvikling og prognose. Leppeccancer kan minne mer om hudcancer, og det uenigheter om hvorvidt leppeccancer skal inngå i gruppen oral cancer eller ikke.

Ernæringsstatusen virker også inn på utvikling av OPC, som jo også er tilfelle ved mange andre krefttyper. Vitaminmangel og høyt inntak av salt, røkt kjøtt, fett og oljer er forbundet med økt risiko, mens en fiberrik diett med mye frukt og grønt antas å beskytte mot OPC. Tidligere cancer øker også risikoen for utvikling av primær oral cancer.

Det har lenge blitt spekulert i om virus representerer en risiko. De viktigste virusene her er herpesvirusene og humant papilloma virus. Virus er kanskje årsaken til et mindretall av oral cancer tilfellene. HPV er den viktigst årsaken til cervix cancer. Her finnes også slimhinne tilsvarende oral slimhinne, og i tillegg ses mikroskopiske likheter. HPV kan både smitte i munn og cervix, så det vil være naturlig å tenke at HPV også er en viktig årsak til oral cancer. Biologiske undersøkelser har imidlertid ikke kunnet bekrefte at HPV øker risikoen for OPC.

Nylig har forskere ved Forsyth Instituttet funnet økte verdier av tre typer bakterier hos OPC pasienter ved bruk av salivaprøver. Lignende verdier ble ikke funnet hos en kontrollgruppe. Bakteriene med forhøyede verdier er *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* og *Streptococcus mitis*. Det er usikkert om oppveksten av disse bakteriene skyldes endret oral økologi hos OPC pasientene eller om de er en av de utløsende årsakene til cancerutviklingen. En av visjonene hos forskerne er å kunne teste pasientenes saliva for disse bakteriene og med dette kunne diagnostisere OPC.



I tillegg er det vist at visse former for *Candida albicans* kan ha en effekt på utvikling av orale carcinomer. Årsaken antas å være for eksempel nitrosaminer som har blitt funnet i ikke-homogene leukoplakier. Det har imidlertid vært vanskelig å avgjøre om *Candida* infeksjonen har initiert lesjonen, eller om det er en sekundærinfeksjon.

Foreløpig er det ikke funnet en direkte genetisk predisposisjon til utvikling av oral cancer, som ved bryst-, colon- og prostatacancer. Det trengs mer forskning på området. Imidlertid er leppeccancer en av de cancertypene som viser størst familiær opphopning, men som tidligere beskrevet, kan det diskuteres om leppeccancer skal inngå i gruppen oral cancer eller hudcancer.

### **Intraorale manifestasjoner og predileksjonssteder**

Munnhulecancer kan ha mange ulike manifestasjoner. Som en hovedregel, skal man ved undersøkelse spesielt rette oppmerksomheten mot hvite og/eller røde lesjoner, sårdannelser uten åpenbare årsaker, lesjoner med spontan blødning, utvekster i mucosa og stramme slimhinner. Av disse, er lesjoner som både er røde og hvite forbundet med høyest risiko. Proteser som ikke lenger passer og begrenset tungebevegelse kan også være viktige tegn. De fleste plateepitelcarcinomer opptrer i områder som er synlige ved klinisk eksaminering. Tunge (ventralt 13 %), underleppen (19 %), oropharynx (bløte gane, retromolare trigonium og fremre ganebue, 22,5 %) og munnhulegulvet (16,5 %), utgjør predileksjonsstedene. Disse regnes for å være høyrisiko områder for cancer utvikling. Lesjoner relatert til tobakksbruk er ofte lokaliserte til områder som blir direkte eksponert for produktet, slik som leppe, munnhulegulv, laterale og ventrale områder på tungen, buccal mucosa og den bløte gane.

### **Systemiske manifestasjoner**

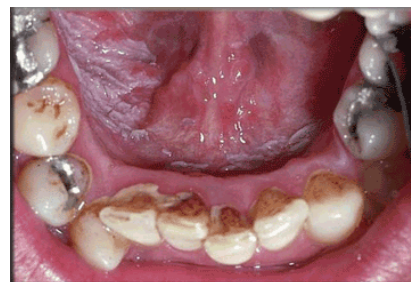
Selv om målet selvsagt er å oppdage cancere før de rekker å spre seg, er metastasert OPC dessverre en situasjon man kan møte. Spredning til lokale lymfeknuter er den vanligste spredningsformen, og dette oppdages lettest ved palpasjon. Videre metastasering fra primær OPC forekommer oftest til lunger, skjelett og lever. Raskt vekttap, slapphet og uvelhet kan være generelle systemiske symptomer på dette, samt mer organspesifikke symptomer.



## **Differensialdiagnoser**

### **Leukoplaki**

Leukoplaki er definert som et hvitt område på oral mucosa som ikke kan skrapes bort og klinisk ikke defineres som annen sykdom. Den forblir persisterende etter fjernelse av etiologisk agens. Dette ekskluderer lesjoner som lichen planus, candida, leukoødem, white sponge nevus og åpenbare irritasjonskeratoser.



[URL] <http://www.whocollab.odd.mah.se/expl/oralmuc.html>

Etiologiske komponenter som bruk av snus, røyking, høyt konsum av alkohol, jernmangel anemi og Candida infeksjoner kan spille en rolle i initieringen av leukoplakier.

Leukoplaki er i praksis kun en tentativ diagnose. Videre undersøkelse, ofte biopsi, er nødvendig for å kunne stille en mer presis diagnose. Diagnosene strekker seg fra idiopatisk hyperkeratose til dysplasi, carcinoma in situ og invasivt plateepitel carcinom. Majoriteten er hyperkeratoser.

Visuelt utseende kan variere fra vage hvite områder i slimhinnen til mer definerte hvite, fortykkede, læraktige, fissurerte og verrukøse lesjoner. Røde soner kan også være tilstede ved noen leukoplakier, og da kalles de for erythroleukoplakier. Ved palpasjon kan lesjonene være myke, glatte eller granulære. De kan også ha en ru overflate, være knuteformede eller vollformede. Lesjonene forekommer oftest på buccal mucosa, mandibulære mucosa, ganen, leppe, ventrale og laterale deler av tungen og munnhulegulv.

Mikroskopisk rangeres lesjonene, som sagt, fra å være benigne hyperkeratoser til invasive plateepitel carcinomer. 10-15 % av alle dysplasier som klinisk representerer seg som leukoplakier vil videreutvikles til plateepitel carcinomer. Spesielt er proliferative verrukøse leukoplakier forbundet med høy malignitetsrisiko, hvor malign transformasjon ses i mer enn 15 % av tilfellene. Transformasjonsraten varierer i forhold til predileksjonssted. Selv om leukoplakier i munnhulegulvet utgjør en relativ liten prosentvis andel (10 %), viser disse ofte dysplasier, carcinoma in situ eller invasive carcinomer ved histologisk undersøkelse. Leukoplakier på leppe og tunge viser også en relativt høy andel dysplastiske og neoplastiske

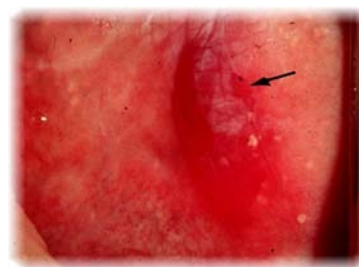


forandringer. Lesjoner i munnhulegulvet og på tungens sidesegmenter har størst potensial for å utvikle malignitet pga. at disse områdene har et tynnere epitellag. Tykkelsen er her 190  $\mu\text{m}$ , sammenlignet med f.eks. ca. 300  $\mu\text{m}$  i gingiva.

Eksempler på andre lesjoner som kan manifestere seg som hvite områder i munnhulen er lichen planus, candidoser, intraorale brannsåre og friksjonelle keratoser.

### **Erythroplaki**

Erythroplaki er en beskrivende terminologi som brukes om hvilken som helst rød, makulær lesjon på oral mucosa som ikke har en spesifikk klinisk diagnose. Rødheten og lesjonens atrofiske utseende skyldes en fortynning (erosjon) av overliggende epitel, som igjen skyldes en relativ reduksjon av epitelets keratinisering. I tillegg ses økt vaskularisering



[URL] <http://www.maxillofacialcenter.com/>

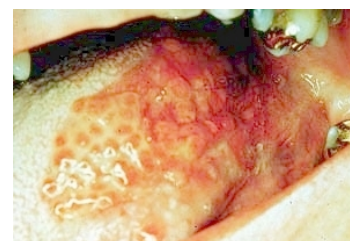
images/Erythroplakia1.jpg

i området. Fokale hvite områder som skyldes hyperkeratoser kan også ses ved noen lesjoner (erythroleukoplakier). Det antas å være svært sannsynlig at bruk av tobakk, overkonsum av alkohol og næringsbrist er hovedårsaker til initieringen av disse lesjonene. Lesjonene har størst prevalens i ventrale og laterale aspekter på tunga, den retromolare pute, oropharynx og munnhulegulvet. Oftest er disse lesjonene asymptomatiske, men ved inntak av varm eller sterkt krydret mat, kan dette medføre ubehag for pasienten. Lesjonene er forbundet med høy malignitetsrisiko. I 90 % av tilfellene hvor det blir gjort en mikroskopisk analyse representerer disse lesjonene ulike graderinger av dysplasi, carcinoma in situ eller invasivt plateepitel carcinom.

*Diff. diagnoser: traume, virale inf. (HSV 1), inf. lesjoner, erythematøse candidoser, lupus erythematosus, jernmangel (tunge) og lichen planus.*

### **Erythroleukoplaki**

Erythroleukoplakier er leukoplakier med lokaliserte røde områder, eller erythroplakier med forekomst av hvite områder. Malign transformasjonsrate øker med fire ganger sammenlignet med homogene leukoplakier.



Lesjon med blandet erythematøst og hvitt plaque.  
Diagnose: Carcinoma in situ, lateralt på tunga  
<http://www.uiowa.edu/~oprm/AtlasWIN/AtlasFrame.html>





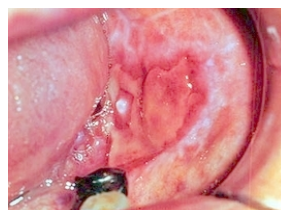
## **Lichen planus**

Lichen planus er en immunologisk mediert hud- og slimhinnelidelse. Den kan opptre oralt, cutant eller begge steder. Ofte ses primære orale manifestasjoner. Prevalensen er 1-2 %, og tre ganger så mange menn som kvinner rammes. I munnslimhinnen ses lesjoner oftest posterior i kinnet, på tungen og gingiva, og de opptrer gjerne bilateralt og symmetrisk. Superinfeksjon med Candida er ikke uvanlig. Lesjonene kan variere i utseende, men felles for dem alle er funn av Wickhams striae, hvitlige fortykkede linjer, i epitelet. Wickhams striae danner ulike mønstre, og derav deles lichen planus inn i formene retikulær, lineær, annulær, papuløs, bulløs, atrofisk og erosiv/ulcerativ. De atrofiske og erosive formene, med sår dannelse, har økt risiko for malignitetsutvikling, men generelt er malign transformasjon av lichen planus sjelden, ca 2,8 %. En differensialdiagnose til lichen planus er lichenoid reaksjon. Den eneste forskjellen mellom disse er at lichenoid reaksjoner har en bestemt årsak. Ofte kan det være en reaksjon på et fyllingsmateriale, og lesjonen vil dermed opptre lokalt i slimhinnen ved fyllingen. Etiologien ved lichen planus er ukjent.



Wickhams striae i retikulært mønster

[URL] <http://www.uiowa.edu/~oprm/AtlasWIN/AtlasFrame.html>



Erosiv/ulcerativ lichen planus

[URL] <http://www.uiowa.edu/~oprm/AtlasWIN/AtlasFrame.html>

## **Snus keratose**

Etter lengre tids snusbruk kan slimhinnen reagere med inflammasjon og hyperkeratose, slik at et hvitlig granulært eller rynkete område kan ses lokalt der snusen legges. Etter hvert kan lesjonen bli dysplastisk, og det er muligens også en lav risiko for malign transformasjon. Ved stans i snusbruken vil lesjonen som regel forsvinne etter noen uker. Dersom den ikke gjør det, kan det være lurt å ta en biopsi.



<http://www.uiowa.edu/~oprm/AtlasWIN/AtlasFrame.html>



### **Nikotin stomatitt**

Nikotin stomatitt er en form for hyperkeratose assosiert med tobakk, spesielt pipe og sigar. Det ses i ganen som et hvitt område (kan ofte dekke store deler av ganen) med spredte røde prikker omgitt av hvite ringer. Det hvite representerer hyperkeratinisering, og de røde prikkene representerer inflammasjon i de små spyttkjertlenes utførselsganger. Tilstanden har minimal malignitetstransformasjon, sett bort fra hos pasienter som driver med *reversert røyking*. Imidlertid tyder nikotin stomatitt på at pasienten er storryker, og det indikerer økt risiko for utvikling av dysplastiske og/eller neoplastiske lesjoner andre steder i munnhulen. Det er derfor viktig å undersøke resten av munnhulen grundig.

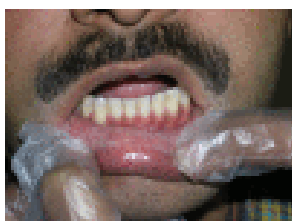


Bildet viser en gane med nikotin stomatitt. Det ses hvite, hyperkeratiniserte områder med røde, inflammerte spyttkjertler.

[URL] <http://www.uiowa.edu/~oprm/AtlasWIN/AtlasFrame.html>

### **Oral submukøs fibrose**

Oral submukøs fibrose er en premalign kronisk tilstand som skyldes svekket degradering av kollagen. Dette skyldes igjen en kombinasjon av flere faktorer, blant annet mangel på jern, vitamin B og folsyre, og hypersensitivitetsreaksjoner på næringsstoffer. En annen viktig årsak er bruk av betel nøtt. Klinisk ser man en stram slimhinne med gule til hvitlige forandringer og fibrøse bånd, spesielt i buccal mucosa og bløte gane, men også retromolart, på uvula, tunge og lepper. Fibrosen kan spre seg til pharynx og øsofagus. Pasienten kan etter hvert få trismus og vanskeligheter med å spise, svelge og snakke. Det er viktig å oppdage submukøs fibrose tidlig, da det ses malign transformasjon til OPC i opptil 1/3 av tilfellene.



Bildet viser en mann med submukøs fibrose i underleppen.

Art. *Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions*. (2006)



## Vedvarende ulcerasjoner

Vedvarende ulcerasjoner kan være et tegn på malignitet, og spesielt sår med forhøyede, vollformede render og sentral ulcerasjon må vekke vår oppmerksomhet. Ved funn av en ulcerasjon skal alltid årsak søkes. Dersom det ikke finnes, skal man gjøre en ny undersøkelse etter to uker. Hvis ulcerasjonen fortsatt er der, skal den betraktes som malign inntil det motsatte er bevist. En biopsi vil gi svar på dette. Major afte er et eksempel på en benign lesjon som kan imitere maligne ulcerasjoner. De tilheler først etter ca seks uker, men ofte kan pasienten fortelle om flere tidligere episoder med lignende sår.



Bildet viser major afte i buccal mucosa.

[URL] <http://dentistry.ouhsc.edu/intranet-WEB/ContEd/OPCE/Images/Q4Fig1.jpeg>

Bildet viser ulcerasjon på alv.-kammen pga. protesegnag.



[URL] <http://www.uiowa.edu/~oprmlAtlasWIN/AtlasFrame.html>



Asymptomatisk, vablete, erytematøs ulcerøs lesjon lateralt på tungen.  
Diagnose: tidlig OPC

[URL] <http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/ui/dent/mouthcancer1.html>

Indurert sår med hvite, fortykkede render.  
Diagnose: OPC



[URL] <http://www.uiowa.edu/~oprmlAtlasWIN/AtlasFrame.html>



Bildet viser en lesjon med sentral ulcerasjon og vollformede render på undersiden av tungen.  
Diagnose: OPC

[URL] <http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/ui/dent/mouthcancer5.html>

Bilder og tekst fra Michael Finkelstein og Gilbert Lilly, University of Iowa College of Dentistry.



## **Patient`s og doctor`s delay**

Den 5-årige overlevelsen forbundet med OPC har ikke forbedret seg de siste 10 årene. Den forblir lav, på 30-50 %. En viktig årsak til dette, er at en stor del av cancerene er asymptomatiske i tidlig carcinogenese, og at de derfor ikke blir diagnostisert eller oppdaget før de når et mer avansert stadium. Tidlig oppdagelse av cancer er den mest effektive formen for å redusere død på dette området.

Imidlertid skjer det forsinkelser. Forsinkelser kan skje hos pasient og tannlege. Dette er kjent som ”patient`s og doctor`s delay”. Begrepet ”patient`s delay” innebærer tiden fra pasienten oppdager noe mistenkelig til han/hun oppsøker profesjonell hjelp for å finne ut hva det kan være. En viktig faktor i denne sammenhengen er at hovedandelen av de pasientene som rammes av OPC har lavere sosioøkonomisk status og sjeldnere oppsøker tannlegen. I kombinasjon med mangel på kunnskap, kan denne forsinkelsen bli relativt stor. ”Doctor`s delay” vil si tiden fra pasienten oppsøker tannlegen til en diagnose blir stilt. Årsakene til denne forsinkelsen kan være mangel på kunnskap hos tannlegen, at lesjonene blir oversett ved klinisk undersøkelse, eller at høyrisiko lesjoner blir betraktet som ufarlige og dermed ikke utredet eller fulgt opp videre.

En annen viktig kilde til doctor`s delay er henvisningsrutinene. Ved mistanke om cancer er det allmenntannlegens oppgave å henvise videre til en spesialist. Det kan være naturlig å henvise til en spesialist i oral kirurgi og oral medisin for nærmere utredning og eventuelt biopsi-taking. Det kan også være aktuelt å henvise til en øre-nese-hals spesialist. Ved sterk mistanke om cancer er det særlig viktig at pasienten kommer hit så raskt som mulig. Dagens regelverk sier imidlertid at alle henvisninger til spesialister skal gå gjennom fastlegen. Dette skaper ytterligere unødvendig forsinkelse, og det arbeides idag med å få endret regelverket, slik at tannleger får lov til å henvise direkte.

Det er ønskelig å forkorte alle formene for forsinkelse så mye som mulig, både på pasienten og behandlerens side. Her vil trolig informasjon spille en nøkkelrolle, både til pasient, tannlege og annet helsepersonell.



## **Hvordan skal man gå frem for å oppdage mistenkelige lesjoner?**

Vi har tidligere påpekt betydningen av allmenntannlegens rolle i diagnostiseringsarbeidet. Pasienten må ses som en helhet og ikke bare som en ”munnhule på to ben”. Selvfølgelig innebærer dette en grundig klinisk undersøkelse, men også en god anamnese er nødvendig. Undersøkelse og oppdatering av anamnesen krever liten tid fra tannlegens side, så kostnaden blir liten i forhold til den gevinsten vi kan innhente. Dessuten er det vår plikt som tannleger å ikke bare behandle tenner og tannkjøtt, men hele munnhulen. En eventuell cancer vil ha vesentlig bedre prognose dersom diagnosen stilles på et tidlig tidspunkt.

### **Generell anamnese**

En generell anamnese er en absolutt nødvendighet som ligger til grunn for alt vi gjør og har å gjøre med pasienten. Det er viktig både for utredning av årsakssammenhenger, valg av behandlingsplan og for å se sammenhenger mellom oral og generell helse. Her kommer diagnostisering av oral cancer inn i bildet. En grundig anamnese er vårt eneste redskap til å identifisere risikopasienter. Det vi først og fremst vektlegger i denne forbindelse, er pasientens drikke- og røykevaner og eventuelt tidligere cancer hos pasienten. Vi bør også spørre om pasienten selv har oppdaget noen forandringer i munnhulen. I miljøer med lav sosioøkonomisk status er det også et høyere forbruk av alkohol og tobakk. Dette kan komplisere saken ytterligere, da disse pasientene heller ikke går like regelmessig til tannlegen. Videre kan også familiære opplysninger være av betydning med tanke på hyppighet av cancer-tilfeller.

Alt i alt er det viktig å få et generelt bilde av hele pasienten og bli oppmerksom på de som er i risikozonen for utvikling av oral cancer. Disse bør få ekstra nøye oppfølging med kliniske undersøkelser. Dersom en lesjon finnes, er det ekstra viktig med hyppige kontroller, da sannsynligheten for at lesjonen er malign, er større. Viktige opplysninger som pasienten kan komme med, er for eksempel blødning fra sår i munnhulen, sår som ikke vil gro, redusert tungebevegelse, problemer med å svelge, en protese som ikke lenger passer, raskt vekttap og lignende bør vekke vår oppmerksomhet.

På grunn av at tidlig oral cancer oftest er asymptomatisk, må man i tillegg til anamnesen utføre en klinisk undersøkelse.



## **Klinisk undersøkelse**

Klinisk undersøkelse med henblikk på oppdagelse av oral malignitet innebærer en grundig inspeksjon og palpasjon av slimhinnene. Det man må se etter er blant annet sår, fargeforandringer og endringer i konsistensen til mucosa. Denne prosedyren er enkel å gjennomføre, tar mindre enn fem minutter og kan lett inkorporeres i en vanlig rutineundersøkelse. Det eneste som trengs, er to intraorale speil, en tupfer eller lignende til å holde tungen med, hansker og godt lys. Før den intraorale undersøkelsen, gjøres en ekstraoral inspeksjon.

### *Ekstraoral undersøkelse*

- ***Hode og hals***
  - Visuell inspeksjon av ansikt, hode og hals. Se spesielt etter asymmetrier, hevelser, fargeforandringer i hud.
  - Bilateral palpasjon av regionale lymfeknuter. Ved forstørrede lymfeknuter, registrer mobilitet, konsistens og ømhet. Forstørrede, faste og ikke ømme lymfeknuter som ikke er fritt bevegelige ift. underlaget, indikerer malignitet. Forstørrede, bløte, ømme og mobile lymfeknuter tyder på inflammasjon.
- ***Lepper og labial mucosa***
  - Se etter farge-, konsistens- og overflateforandringer. Palper etter eventuelle fortetninger.

### *Intraoral undersøkelse*

- Gjøres best med to-speil teknikk

- ***Buccal mucosa***
  - Bilateral inspeksjon av mucosas overflate hvor man ser etter utvekster, sår og fargeforandringer. Palper parotiskjertlene etter eventuelle fortetninger.
  - Linea alba og Fordyce granula er normale variasjoner.
- ***Gingiva***
  - Se etter blødning, misfarging, hevelser og tannmobilitet.
- ***Alveolarkammen***
  - Palper etter forandringer i konsistens og se etter hevelser.



- **Tunge**

- Inspiser tungeryggen, undersiden og sideflatene etter variasjoner i størrelse, farge og mobilitet ved å holde i tungespissen med en tupfer.
- Når tungen er strukket ut, bør man legge merke til eventuell unormal mobilitet eller posisjonering, noe som kan være forårsaket av en tumor.
- Se også etter indurerte eller ulcerøse lesjoner.

- **Munnghulv**

- Med tungen elevert gjøres lett en inspeksjon av munnhuleghulvet, hvor det ses etter farge- og konsistens forandringer. Gjør også bimanuell palpasjon. Da kan også spyttkjertlene undersøkes.

- **Gane**

- Inspiser den hårde gane etter plaque, ulcerasjoner, utvekster og fargeforandringer. Torus palatinus tilhører normalvariasjonene. Inspiser også den bløte gane, uvula og tonsillene etter asymmetrier, forskyvninger, vekst eller ulcerasjoner.

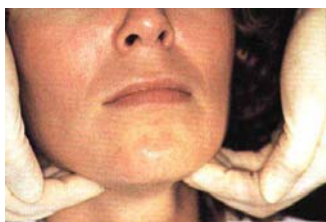
Hvis vi oppdager en lesjon, må vi først se etter mulige årsaker og bruke eliminasjonsmetoden. Det er viktig å huske på at tilsynelatende alvorlige lesjoner kan ha en relativt uskyldig årsak, som for eksempel tunge- og leppebiting, tygging mot tannløse områder og for hard tannpuss. Eliminer tenkt årsak og gjør en ny kontroll etter to uker. Da får en eventuell traumatisk lesjon mulighet til å tilhele. Dersom lesjonen fremdeles er der, må vi gjøre en vurdering av alvorlighetsgrad, ut ifra lokalisasjon, størrelse og utseende. Vi må også avgjøre om vi har med en risikopasient å gjøre ut ifra etiologiske faktorer. Så gjøres et valg av hva som skal gjøres videre. Enten kan man velge å kun observere videre, eller man kan velge å ta en biopsi. Er man i tvil, bør biopsi velges.

Det er viktig å ikke behandle lesjoner som man ennå ikke vet hva er. For eksempel vil steroider dempe inflammasjonen, slik at de subjektive symptomene muligens reduseres noe. I forbindelse med mistanke om cancer, vil dette kunne skape forsinkelse i diagnostiseringen. Lege artis er heller å ta inn pasienten til kontroll av lesjonen for nærmere vurdering. Videre vil en behandling med steroider kunne gi en oppblomstring av candida. Dette kan kamuflere lesjonen, og det spekuleres også i om cancerutviklingen kan fremskyndes.





## Den kliniske undersøkelsen



Palpasjon av lymfeknuter



Inspeksjon av lepper og labial mucosa



Inspeksjon av buccal mucosa



Inspeksjon av gingiva



Tungespissen holdes med en tupfer <sup>v</sup>/us



Det er viktig å inspisere alle flatene, både sideflatene, oversiden og undersiden.



Inspeksjon av munngulv



Bimanuell palpasjon



Inspeksjon av hårde gane



Inspeksjon av bløte gane, uvula og tonsiller

Bildene er hentet fra [URL] <http://www.tambcd.edu/oralexam/nidroc05.htm>





## **Nye diagnostiseringsmetoder og fremtidige teknikker**

### ***MOLEKYLÆRBIOLOGISKE UNDERSØKELSER***

Grundige kliniske undersøkelser er selvsagt viktig for å oppdage premaligne og maligne lesjoner. Imidlertid vil endringer skje på mikroskopisk nivå før de inntreffer klinisk, og enda tidligere – på molekylærnivå. Det betyr at molekylærbiologiske undersøkelser kan kunne oppdage tilsynelatende ”ufarlige” lesjoner med høy malignitetsrisiko.

Slike undersøkelser kan gjøres ved å se på enkeltceller under mikroskop eller ved å bruke dem til for eksempel analyse av blant annet gener, mRNA og proteiner. Celler kan innhentes på flere måter, ved celledrap, også kalt eksfoliativ cytologi, skylling eller oppsamling av saliva. Brush biopsi er også en metode til innhenting av celler.

Det fins forskjellige typer molekylæranalyser som kan utføres. Eksempler er metoder som baserer seg på identifisering av genforandringer som er typiske for carcinogenesen og analyse av LOH.

### **Genanalyser**

Som tidligere beskrevet, er det til dags dato ikke funnet en direkte genetisk predisposisjon til utvikling av oral cancer. Imidlertid viser studier at tap av spesifikke regioner på kromosomene, også kalt tap av heterozygositet (LOH), kan være en god indikator på progresjon hos premaligne lesjoner. Disse regionene koder for ulike tumor suppressor gener, gener som er med på å kontrollere celledyklus og dermed forhindre malignitetstransformasjon.

Fremdeles er det histologisk undersøkelse som er ”gull-standard” når det kommer til vurdering av malignitet og malignitetsrisiko. Da LOH imidlertid skjer før de histologiske endringene blir synlige, kan genanalyser for vurdering av LOH influere behandlingen av de premaligne lesjonene. Høy-risiko lesjoner kan oppdages tidligere, og dette har betydning for diagnostikken. Cancere kan både oppdages, og aller helst, kunne forhindres gjennom tidlig behandling av høy-risiko premaligne lesjoner.



Det er spesielt de premaligne lesjonene med minimal eller ingen dysplasi som byr på de største diagnostiske utfordringene. Hva er risikoen for malignitetstransformasjon blant disse? På dette området kan genanalyser av LOH vise seg å få betydning i fremtiden.

LOH er definert som tap av genomisk materiale fra ett kromosom i et kromosompar. To metoder kan brukes til å analysere LOH, restriksjons fragment lengde polymorfisme (RFLP) analyser og mikrosatellitt analyser. I dag brukes oftest mikrosatellitt analyser, da denne metoden har større sensitivitet. Dette skyldes blant annet at metoden ikke krever bruk av store mengder DNA.

I et studium fra 2001 ble det undersøkt LOH på ulike kromosomer under tidlig carcinogenese. Dette studiet viste at tilstedeværelse av LOH på kromosomarm 9p21 og/eller 3p14 hos premaligne lesjoner ga en større risiko for malign transformasjon. Et annet studium har også støttet opp under dette funnet.

I tillegg til å kunne brukes til diagnostisering, har LOH-analyser også nytteverdi i oppfølging av ferdigbehandlede pasienter og til vurdering av behandlingsresultatet.

I 2005 ble det utgitt en dansk studie om leukoplakier. Hovedkonklusjonen her var at en del leukoplakier som ble kirurgisk fjernet kom tilbake igjen. Persistensraten var høyest for de homogene leukoplakiene. Dette viser at det kan være vanskelig å fjerne leukoplakier permanent. Sånn sett kan man stille spørsmål ved en del av diagnostiseringsmetodenes verdi i å vurdere behandlingsalternativ av leukoplakier, deriblant LOH-analyser. Satt på spissen, kan man spørre seg hva som er vitsen med å oppdage lesjoner som må fjernes, når de i mange tilfeller likevel persisterer. Selv om det er de homogene leukoplakiene som viser størst tendens til residiv, er det imidlertid fremdeles de heterogene leukoplakiene som har størst malignitetsrisiko. Likevel vil en positiv LOH-analyse være av betydning, da noen leukoplakier vil være aggressive. Da har hyppige kontroller stor verdi, siden man kan redde liv ved å oppdage cancerte tidlig.



## **Salivadiagnostikk**

Muligheten til å monitorere helsestatus, initiering og progresjon av sykdom, samt å vurdere behandlingsresultat, gjennom en ikke-invasiv metode, er en målsetting som stadig tilstrebes. Et høyst aktuelt tema i denne forbindelse, er bruk av saliva som et diagnostisk verktøy til å diskriminere syke fra friske pasienter. Siden saliva er en biologisk væske som filtreres, prosesseres og seserres ut i fra kar som omgir spyttkjertlene, vil man anta og finne mange av de samme biologiske markørene i saliva som i serum. Allerede har saliva blitt benyttet til diagnostisering av HIV, hepatitt A og B, samt målinger av rusmidler som marihuana, kokain og alkohol.

### **Proteomer som diagnostiske markører i saliva**

En gruppe forskere ved UCLA (University of California, Los Angeles) har i dag identifisert 309 proteiner i humant saliva. Disse proteinene utgjør et proteom, som betegner et panel av proteiner som finnes i saliva. Målet er å sammenligne slike proteomer hos syke og friske pasienter for deretter å kunne identifisere syke.

UCLA har nå startet sin fokusering på proteomer i saliva hos pasienter med oral cancer og for pasienter med Sjögren's syndrom. I dag er det spesielt oppdagelsen av to proteiner i saliva, IL-8 og thioredoxin, som kan diskriminere mellom salivaprøver fra pasienter med oral cancer og kontrollgruppen. IL-8 er signifikant elevert i saliva hos pasienter med oral cancer, med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 86 og 97 %.

### **Transkriptomer som biologiske markører**

UCLA forskergruppen har hittil klart å påvise ca. 3000 mRNA i saliva. I dette transkriptomet er 180 felles mellom friske individer. Dette regnes for å være den normale transkripsjons kjerne. For å demonstrere diagnostiseringspotensialet med bruk av transkriptomer, benyttet UCLA gruppen saliva fra pasienter med oral cancer. Kombinasjoner av de fire genene: IL-8, ornithine decarboxylase, spermidine acetyltransferase og IL-1 $\beta$ , var i stand til å diskriminere og forutsi om salivaprøver kom fra pasient med eller uten diagnostisert cancer. Denne metoden ga en spesifisitet og sensitivitet på 91 %. Utvalgt gruppe utgjorde 300 individer.



I desember 2004 gjorde David T. Wong med medarbeidere ved UCLA School of Dentistry and Dental Research Institute nye studier hvor de evaluerte bruken av transkriptomer i saliva som diagnostisk verktøy for påvisning av oralt plateepitel carcinom (OPC).

Ustimulerte salivaprøver ble samlet inn fra 32 pasienter med T1/T2 OPC og fra 32 friske individer med matchende alder, kjønnsfordeling og røykevaner. I et utvalg på 10 cancer pasienter med matchende kontroller, viste mikroanalyser at 1679 gener hadde signifikant ulik ekspresjon i saliva mellom cancer pasienter og kontrollgruppen. Det ble identifisert 17 mRNA som var tydelig oppregulerte hos pasienter med OPC. Deretter undersøkte man nivået av disse spesifikke mRNA hos de gjenværende pasientene i begge gruppene for å evt. kunne spesifisere resultatet ytterligere. Det viste seg å kun være syv av disse som fremdeles hadde en tydelig økning hos OPC pasientene. De antatte potensielle RNA biomarkørene er transkripter for IL-8, IL-1 $\beta$ , DUSP1, HA3, OAZ1, S100P og SAT. Denne kombinasjonen av biomarkører utgjorde en sensitivitet og spesifisitet på 91 % når det gjaldt å skille ut OPC pasienter fra pasienter i kontrollgruppen. Disse inngår som viktige elementer i regulering av cellesyklus, angiogenese og øvrig signaltransduksjon.

I dag har man klart å identifisere fritt, ekstracellulært mRNA i saliva. Disse transkriptomene antas å stamme fra tre kilder; saliva fra store og små spyttkjertler, gingivalvæske og deskvamerte epitelceller fra oral mucosa. Hos pasienter med oral cancer, antas de "cancer-assosierte" mRNA å ha sitt opphav fra aktuelle tumor, eller å stamme fra en systemisk tumor, som via serum reflekteres i helsaliva. Et eksempel på dette er eleverte nivå av HER-2 protein i saliva hos brystkreftpasienter. Ved oral cancer er den lokale tumoren kilden til de eleverte mRNA nivåene i saliva.

Spesielt viser det seg at IL-8 of IL-1 $\beta$  har signifikant forhøyet genekspresjon i saliva hos OPC pasienter, men også i det orale tumorvevet. Av de syv biomarkørene nevnt tidligere, viste IL-8 å være den beste potensielle biomarkøren for å diskriminere mellom OPC pasienter og friske, dette med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 88 og 81 %. I en nyere uavhengig studie, ble det også demonstrert økte nivåer av IL-8 protein ekspresjon i tumorvev ved hode- og halscancer. Dette er imidlertid et cytokin knyttet til inflammasjoner, og tilsynelatende kan det derfor tenkes at et økt nivå av IL-8 mRNA vil kunne gi falske positive resultater. Studier viser imidlertid at økningen av IL-8 mRNA og protein ved oral cancer er signifikant høyere enn ved for eksempel alvorlig grad av periodontitt.



Denne analysen virker med tanke på fremtiden svært lovende, men den har sine begrensninger. Det er et lite utvalg av pasienter ( $n=64$ ), og kun 20 av disse ble brukt til å finne de representative markørene for hele gruppen. Det er derfor ikke grunnlag for at en slik analyse kan brukes til screening av populasjonen. Videre gjør den multifaktorielle onkogenesen med mange ulike reaksjonsveier det usannsynlig at enkelte biomarkører skal kunne oppdage alle former for oral cancer. Dette kan allikevel være et rammeverk for den fremtidige utviklingen i bruk av transkriptomer i saliva som et diagnostisk verktøy. Målet vil være å oppdage markører som kan forutsi en eventuell malign transformasjon ved en premalign lesjon. Derfor er nå utfordringen å gjøre nye eksperimenter med betydelige større utvalg av individer.

### **Bruk av transkriptomer i serum sammenlignet med saliva**

Det er til stadighet uenigheter om hvilken kroppsvæske (f.eks. blod, saliva, urin eller cerebrospinal væske) som egner seg best til diagnostisering av sykdom. En slik sammenligning er nylig gjort for oral cancer. Pasienter med OPC, hvor det allerede hadde blitt gjort funn av biologiske markører i saliva, ble også testet for mRNA markører i serum. Ved måling av de samme biomarkørene ga dette en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 91 % og 71 %. Dette demonstrerer tydelig at transkriptomer i saliva i større grad enn serum egner seg for diagnostisering av oral cancer.

Ekstracellulært mRNA antas å raskt bli degradert av RNAsen i saliva, og RNase aktiviteten regnes for å være elevert hos cancer pasienter. Derfor har man regnet med at mRNA raskt vil degraderes ekstracellulært i saliva. Med metoder som PCR og bruk av RNase inhibitorer, anser man imidlertid dette for ikke lenger å være et problem. Tidligere har også den store svakheten ved bruk av saliva til diagnostisering blitt begrunnet med at de analytiske markørene forekommer i lavere konsentrasjoner i saliva enn i serum. Med nye og mer sensitive teknikker, er imidlertid ikke dette lenger en begrensende faktor, heller.

Til anvendelse i klinikken, har saliva en rekke fordeler fremfor bruk av serum. Prøvetakingen er enklere, stiller mindre krav til lagringsmetoder, det er lavere kostnader og enklere transport. For pasienten er dette en ikke-invasiv innsamling av prøver, noe som reduserer angstoppelse og ubehag, og dermed blir det lettere med repeterende prøvetakinger over tid. Diagnostiseringsprosedyrene er også enklere fordi man unngår ulemper som koageldannelse og behov for manipulering av prøvene.



En annen begrensning kan imidlertid være at eventuelle biologiske cancermarkører i saliva ikke sier noe om hvor canceren vil utvikles. Imidlertid kan man gjøre hyppigere kontroller og iverksette forebyggende tiltak, som for eksempel å hjelpe pasienten til å slutte å røyke. Informasjon til pasienten om hva han/hun bør legge merke til kan også være av betydning.

### **Måling av telomerase aktivitet i saliva som tumormarkør ved OPC**

Forskere ved International Association of Oral Maxillofacial Surgeons gjorde en studie i 2004 hvor de så nærmere på forandringer i ekspresjon av telomerase i saliva hos pasienter med OPC. 62 salivaprøver ble samlet inn fra 32 pasienter med OPC og fra 30 friske pasienter. Telomeraseaktivitet ble målt med telomerase PCR-ELISA metoden. Denne testen viste positiv verdi hos 75 % (24/32) pasienter med OPC, men også positiv verdi hos 6,67 % (2/30) friske pasienter. Dette utgjorde en signifikant forskjell. Testen viste imidlertid ingen signifikant forskjell når det gjaldt målinger mellom klinisk tidlig og sent stadium av cancer tilfellene. Heller fantes ingen entydig forskjell mellom pasienter med og uten metastaser til lymfeknuter. Derfor anses denne metoden å ha diagnostiske begrensninger og bør kun brukes som en tilleggsmarkør for OPC.

### **Måling av frie radikaler i saliva som tumormarkør ved OPC**

Reaktive nitrogen og oksygen forbindelser, som benevnes frie radikaler, antas å stå sentralt i utviklingen av cancer. Det er bevist at disse kan indusere forandringer i DNA. Disse forandringene kan være forandringer i base sammensetningen, brudd i DNA tråden, skade på tumor suppressor gener og økt ekspresjon av protoonkogener.

I 2006 ble det gjort en studie hvor man samlet inn helsaliva fra en gruppe på 25 pasienter med diagnostisert OPC og fra en kontrollgruppe med matchende kjønns- og aldersfordeling. Her ble det gjort målinger av ulike antioksidanter, nitrosaminer og oksidativt skadet DNA og proteiner i saliva. Det mest oppsiktsvekkende ved dette studiet var registreringer av forandringer i salivasammensetningen hos OPC pasienter når det gjaldt mekanismer hvor frie radikaler var involvert. DNA og proteiner i saliva hos disse pasientene var i stor grad oksiderte, nitrosaminnivået i saliva var signifikant høyere og antioksidantnivået var signifikant redusert. DNA prøver fra saliva ble uthentet fra deskvamert oralt plateepitel. Det er når denne likevekten kommer i ubalanse, ved en reduksjon av antioksidantnivået eller ved en økning i reaktive oksygen og nitrogen forbindelser, at DNA og proteiner oksideres. Dette



gir økt malignitetsrisiko. Resultatet av dette studiet bekrefter denne teorien. Det er tydelig at kontinuerlig og intim kontakt mellom saliva og mucosa spiller en rolle for patogenesen i utviklingen av oral cancer. Det er mulig at intervensjonsbehandling ved applisering av antioksidanter på mucosa kan være en aktuell behandlingsform i framtiden, men foreløpig er denne metoden kun ment som et diagnostisk verktøy.

### **Fremtids aspekter**

Det har vist seg at saliva inneholder mer informasjon enn først antatt. Nylig har man bevist at saliva kan benyttes som et diagnostisk verktøy for sykdommer som HIV, ulike cancer former, diabetes, artritt og hjertesykdom. I fremtiden vil mest sannsynlig saliva, på lik linje med andre biovæsker som blod, urin, CSF og tårer, kunne brukes til sykdomsdiagnostikk. En utvikling av bioteknologi og grunnleggende forståelse av initiering og progresjon av cancer gjør oss bedre i stand til å identifisere ulike tumor signaturer, som onkogener og tumor suppressor gener, i kroppsvæsker.

### **Oral Fluid Nano Sensor Test**

Det nå utviklet en automatisert og brukervennlig sensor som i fremtiden raskt vil kunne detektere ulike proteiner i saliva. Visjonen er at en slik detektor kan brukes hos tannleger på kontoret eller hos annet helsepersonell.



University of California Los Angeles's Oral Fluid Nano Sensor test  
*Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer. (2006)*

### **Eksfoliativ cytologi**

Eksfoliativ cytologi er en metode som opprinnelig ble brukt for screening av cervix cancer. Metoden går ut på at man skrapet av det overfladiske cellelaget på mucosa og studerer dem under mikroskop. Celler kun fra dette overfladiske laget er ikke nødvendigvis representerbart for atypiske celler i dypere lag av epitelet. Spesielt gjelder dette leukoplakier med forøket keratinisering.



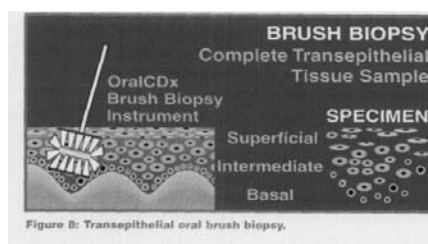
## Oral CDx Brush biopsy

Brush biopsi, også kjent som Oral CDx teknikk, ble introdusert i 1999 for evaluering av orale lesjoner med et benignt klinisk utseende hvor man ellers ikke ville velge å ta en biopsi. Dette er en teknikk hvor man benytter seg av en børste som er designet for avskraping av celler fra alle celledag i epitelet, til og med basale celler.

Teknikken kan benyttes på alle tannlegekontorer. Børstene ligger i esker hvor man også finner instruksjonsskjema, rekvireringsskjema for pas. prøver, steril børste, glassplate og fikseringsvæske. Disse testene egner seg kun til epiteliale lesjoner, og ikke til submucosale lesjoner. Det er klinkerens oppgave å finne ut hvilke lesjoner som egner seg til denne metoden. Indikasjonsområdet er stort sett mindre lesjoner med benignt utseende og uklar etiologi.

Selve prøvetakingen er smertefri, og det er ikke behov for anestesi. En lett fuktet børste roteres med repeterende bevegelser mot lesjonen samtidig som det utøves et moderat trykk inntil det oppstår et klinisk bevis på at en transepitelial prøve foreligger. Dette kliniske beviset har man dersom det oppstår punktvis blødninger, eller som ved tykke leukoplakier, at man ser rosa vev. Røde og ulcererte lesjoner krever færre rotasjonsbevegelser enn hvite lesjoner. Videre appliseres prøven på en glassplate ved at børsten vrir mot hele glassplatens overflate. Deretter fikseres prøven til glassplaten med en fikseringsvæske. Etter 15-20 min vil fikseringsvæsken ha dampet bort og etterlater dermed et synlig lag av celler festet til overflaten. Deretter sendes prøven til analyse i en egen transporteringseske.

En forskergruppe ved Department of Oral Surgery and Dental Radiology gjorde i 2004 en studie hvor man sammenlignet 103 prøveresultater gjort med OralCDx metoden med histologiske analyser av biopsier fra 93 kliniske sites hos 80 pasienter. De histologiske funnene var klassifisert på følgende måte:



*Oral cancer: Practical prevention and early detection for the dental team. (2002)*







- *Uten dysplasi*
  - Kompatible med oral leukoplaki (n=60 )
  - Kompatible med oral lichen planus (n=17)
- *Med dysplasi*
  - Kompatible med oral leukoplaki eller oral lichen planus (n=9)
- Kompatibelt med OPC (n=17)

Enkelte av pasienter hadde flere ulike typer lesjoner.

Til å oppdage dysplasier og OPC, viste OralCDx teknikken en sensitivitet på 92,3 % og en spesifisitet på 94,3 %. Studien viser at OralCDx kan benyttes som et diagnostisk verktøy for screening av pasienter med orale lesjoner, men det gjenstår allikevel en del forsøk før metoden kan tas i bruk. I denne studien var det ca. 7 % av prøvene tatt med brush biopsi som måtte forkastes. Disse prøvene representerte ikke celler fra alle cellelag. En forklaring kan være hyperkeratiniserte lesjoner ved orale leukoplakier hvor man da ikke får med seg basale celler. I slike tilfeller regnes denne metoden for å være kontraindisert.



## VISUALISERINGSUNDERSØKELSER

### Vevsfarging

Det er svært viktig å finne frem til direkte hjelpemidler som gjør det enklere å oppdage maligne lesjoner og premaligne lesjoner med høy malignitetsrisiko. Vevsfarging er en teknikk som kan benyttes til dette, samt til å bestemme hvor en biopsi bør tas. Teknikken kan også være nyttig i screening av høy-risiko pasienter, og den utføres ved at et fargestoff enten brukes som skyllemiddel eller appliseres topikalt på slimhinnen. Fargestoffet blir da tatt opp av dysplastiske og maligne celler, slik at eventuelle lesjoner blir synlige.

#### **Toluidin blått**

Det mest kjente og benyttede fargestoffet er toluidin blått. Fremgangsmåten er å først applisere 1 % TB vannoppløsning på den mistenkelige lesjonen. Deretter fjernes fargestoffet med 1 % eddiksyre, og lesjonen kan vurderes ut ifra innfargingsmønsteret.



*Art. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. (2006)*

Toluidin blått er et metakromatisk fargestoff som i hovedsak bindes til DNA, men også til proteiner, sulferte mucopolysakkarider og negativt ladede mitokondriemembraner. Andelen av dette er mye høyere hos dysplastiske og maligne celler. Det absorberes med andre ord raskt i aktivt delende celler, og det er bakgrunnen for teknikkens effektivitet. På den annen side er det også årsaken til registrering av falske positive. Fargestoffet har nemlig en tendens til også å farge fissurer, filiforme papiller, ulcerasjoner, f. eks. fra protesegnag, og annen inflammasjon, da det også her er høyere andel av disse elementene. Tungeryggen vil for eksempel alltid farge positivt pga. papiller, slik at nytteverdien av TB her er liten. Farging av fissurer skyldes mekanisk retensjon av fargestoffet. Alle disse aspektene må tas hensyn til i vurderingen og tolkningen av innfargingen, og det innebærer at store krav må stilles til klinikerens.

Metoden er svært god til å diagnostisere maligne lesjoner, med en sensitivitet opp mot 100 %, men er dessverre ikke like effektiv i diagnostisering av premaligne lesjoner. En annen ulempe



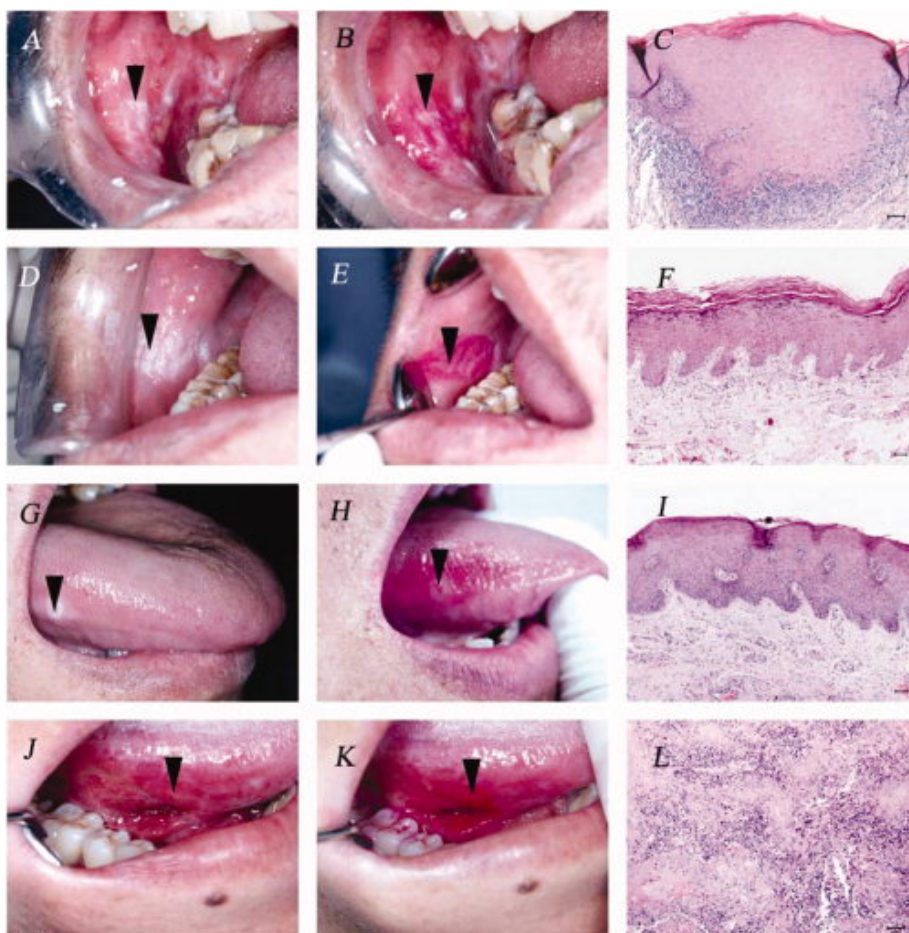
er registrering av falske positive, hovedsakelig pga. farging av traumatiske ulcerasjoner og inflammasjon. Gjentatt innfarging av lesjonene etter to uker kan imidlertid redusere andelen falske positive til under 10 %. Det er også funnet falske negative lesjoner. Det kan skyldes at noen få premaligne og maligne lesjoner begrenset til stratum basale og intermedia ikke har blitt farget, siden fargestoffet kun klarer å farge de øverste cellelagene. Det kan også hende at de genetiske endringene ikke har kommet klinisk til uttrykk ennå, slik at lesjonen heller ikke blir tydelig farget.

Et kanadisk studium fra 2005 fant at TB+ lesjoner hadde 6 ganger så høy risiko for å være maligne enn TB- lesjoner. Videre vil TB primært farge de lesjonene som klinisk betraktes som risikolesjoner, altså store, nonhomogene lesjoner i munngulv og venterolaterale del av tungen. TB vil også farge lesjoner med høy-risiko molekulære mønstre.

I Norge ble TB-farging mye brukt tidligere, men i dag har man mer eller mindre gått bort fra det. Det har sammenheng med at det er vanskelig å tolke innfargingsresultatet, slik at det lettere gjøres falske registreringer. En annen ulempe ved innfarging er at man kun kan benytte metoden på klinisk synlige lesjoner.

### **Rose bengal**

Et nytt fargestoff som det nå forskes på er bruk av rose bengal. Rose bengal har tidligere blitt benyttet i diagnostikk av neoplasi og sykdom i øyet, deriblant i diagnostikk av Sjögren's syndrom. Nå prøves fargestoffet ut på orale lesjoner, også. Etter innfarging skal resultatet sammenlignes med et fargekart for en så korrekt vurdering som mulig. Et kinesisk studium fra 2007 har vist svært lovende resultater, med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 93,9 og 73,7 %. Rose bengal farging gir altså en viss overdiagnostikk, men sensitiviteten og spesifisiteten er likevel bedre enn enkelte av resultatene for toluidin blått. I likhet med toluidin blått vil det også bli registrering av falske positive som følge av traume og inflammasjon. Foreløpig må vi vente på flere studier før rose bengal farging kan tas i bruk i diagnostikken av oral cancer.



Wiley-Liss, Inc. *Int. J. Cancer* Vol.9999, 9999 Pages: NA, Copyright © 2007 Wiley-Liss, Inc., A Wiley Company

A-L viser RB innfarginger og histologiske undersøkelser.

#### Kasus 1

A: Klinisk diagnostisert som OLP (oral lichen planus) i høyre buccal mucosa (pil)

B: RB-neg. (klassifisert som nr 1 på fargeskalaen)

C: Histologisk diagnostisert som OLP

#### Kasus 2

D: Klinisk diagnostisert som OLK (oral leukokeratose) i høyre buccal mucosa

E: RB-neg. (klassifisert som nr 2 på fargeskalaen)

F: Histologisk diagnostisert som epitelial hyperplasi

#### Kasus 3

G: Klinisk diagnostisert som OL i høyre laterale del av tungen

H: RB-pos. (klassifisert som nr 3 på fargeskalaen)

I: Histologisk diagnostisert som mild DP (epitelial dysplasi)

#### Kasus 4

J: Klinisk diagnostisert som OPC (oralt plateepitelcarcinom) i høyre laterale del av tungen

K: RB-pos. (klassifisert som nr 4 på fargeskalaen)

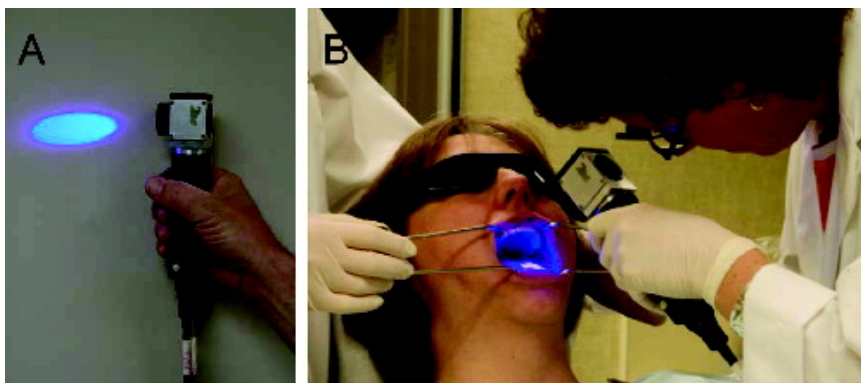
L: Histologisk diagnostisert som høyt differensiert OPC



## Autofluorescens

Direkte visualisering av autofluorescens er en teknikk som har som mål å synliggjøre lesjoner. Helt siden 1950 har UV-lys blitt brukt til å oppdage sykdommer, og nå arbeides det med å utvikle en metode til å også oppdage oral malignitet og premalignitet. Sykt vev sender ut et helt annet spektrum av lys enn friskt vev gjør, og det er først ved hjelp av fluorescerende lys at disse forskjellene blir tydelige. En sannsynlig årsak til dette er at maligne celler har høye konsentrasjoner av protoporfyrin IX.

En enkel måte å gjøre dette på er ved hjelp av et håndholdt instrument med en ekstraoral lyskilde som eksiterer vevet med et blått lys (bølgelengde 400-460 nm). Da vil vevet sende et grønt-rødt lys tilbake, og det er dette som er autofluorescensen. Instrumentet blokkerer refleksjonen av det blå lyset, slik at operatøren kun vil se autofluorescensen gjennom vinduet i instrumentet. Siden friskt og sykt vev har ulik autofluorescens, vil det være mulig å se premaligne og maligne lesjoner.



Wiley Periodicals, Inc.

**Head Neck Vol.29, 1 Pages: 71-76**

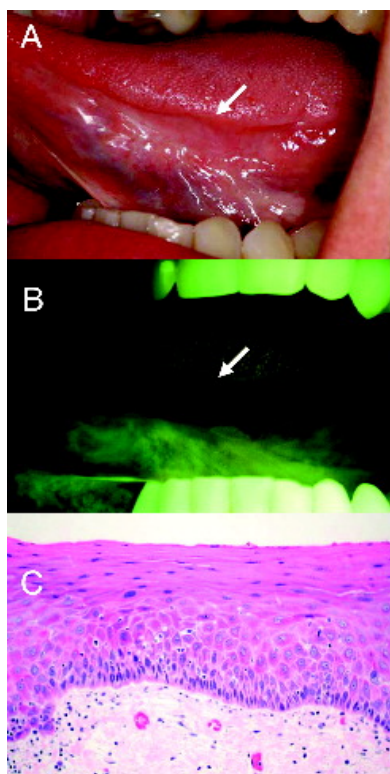
Copyright © 2007 Wiley Periodicals, Inc., A Wiley Company

Studier har vist at denne teknikken har en sensitivitet på 98 % og en spesifisitet på 100 %.

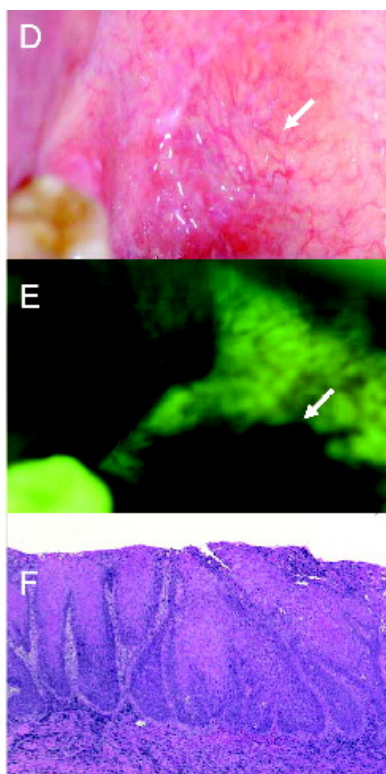


To eksempler på bruk av autofluorescens til diagnostisering av lesjoner:

#### Kasus 1



#### Kasus 2



Bildene illustrerer undersøkelse av to mistenkelige lesjoner (1 og 2) ved hjelp av direkte autofluorescens.

*Kasus 1* viser en lesjon beliggende ventralt på tungens venstre side.

A: Lesjonens utseende under vanlig hvitt lys - mistenkelig

B: Lesjonen visualisert med autofluorescens (pil)

C: Histologisk analyse av lesjonen – diagnose; moderat dysplasi med fortykket epitel og subepitelialt bindevev med mild grad av inflammatorisk celleinfiltrat og økt antall kapillærer

*Kasus 2* viser en lesjon beliggende retromolart, lingualt mot den bløte gane på høyre side.

D: Lesjonens utseende under vanlig hvitt lys – tilsynelatende uskyldig, men likevel mistenkelig

E: Lesjonen visualisert med autofluorescens (pil)

F: Histologisk analyse av lesjonen – diagnose; carcinoma in situ med sterkt fortykket epitel med atrofi i områder, bindevev med kraftig inflammasjon og økt vaskularisering

Tekst og bilder fra Wiley Periodicals, Inc.

Head Neck Vol.29, 1 Pages: 71-76

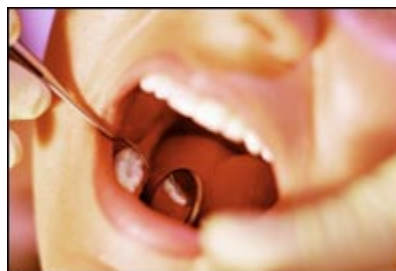
Copyright © 2007 Wiley Periodicals, Inc., A Wiley Company





## Screening av oral cancer

Screening er en metode som benyttes til å oppdage udiagnostisert sykdom. Den kan utføres på forskjellige nivåer. Man kan velge å screene hele befolkningen eller konsentrere seg om risikogrupper i befolkningen. I dag gjøres det systematisk screening for flere ulike cancer former, deriblant mamma cancer og cervix cancer, men hittil er det ikke utarbeidet rutiner for systematisk screening av oral cancer.



Det stilles flere krav til screening. For det første må tilstanden som screenes være et stort helseproblem og ha en kjent årsaksmekanisme. Det bør være en passende og godkjent diagnostisk test, og intervensjonen som benyttes ved påvisning av sykdom må være godkjent og utprøvd. Videre spiller også kostnadseffektiviteten en viktig rolle. Hvor kostnadseffektivt screening av oral cancer er, er ennå ikke stadfestet. Imidlertid finnes studier som viser betraktelig lavere kostnader ved screening av oral cancer enn screening av mamma og cervix cancer.

Oral cancer er relativt sjeldent sammenlignet med andre cancerformer, men svært alvorlig når den først rammer. Screening av oral cancer på befolkningsnivå har en rekke positive sider. Formålet er å oppdage lesjoner som fremdeles er asymptomatiske og lokaliserte. Dette gir pasientene bedre prognose, og insidensen av invasiv cancer og dødeligheten reduseres. Samtidig er det positivt at friske pasienter får bekreftet sin negative diagnose. Screening kan også brukes til å identifisere høyrisiko grupper i befolkningen, slik at preventive tiltak kan settes inn der behovet er størst. Imidlertid er ikke alle pasienter like flinke til å følge opp. Dette gjelder spesielt de pasientene i høyrisikogruppen. Andre negative sider ved screening er forsterkning av dårlige vaner, noe som kan opptre hos pasientene som får bekreftet en negativ diagnose. Videre kan en screening på populasjonsnivå føre til en god del overregistreringer og overbehandlinger. Dette kan være en stor psykisk belastning for mange.

En screening begrenset til høyrisikogrupper kan i utgangspunktet virke mer logisk enn screening på befolkningsnivå. Et eksempel er å screene alle menn over 50 år med høyt konsum av alkohol og tobakk. Imidlertid vil det alltid være noen risikopasienter som faller



utenfor slike forhåndsdefinerte rammer. Samtidig vil prevalensen av oral cancer fremdeles være lav, og forsøk har vist problemer med oppmøte til undersøkelser.

En annen måte å screene på kan være å gjennomføre screeningen når pasienten kommer til tannlegen for vanlig undersøkelse og behandling. Selv om det forskes mye på utvikling av nye, enkle og presise diagnostiske teknikker, er det ikke ennå er funnet metoder som egner seg til screening.

## **Etterord**

*Med denne oppgaven har vi satt søkelyset på diagnostisering av oralt plateepitelcarcinom. Vi har presentert en rekke tilstander som er forbundet med oral cancer og beskrevet hvordan en klinisk undersøkelse bør utføres. Videre er noen av problemene forbundet med diagnostisering diskutert. Oral cancer har i utgangspunktet en lav prevalens, men når den først forekommer, er prognosen svært dårlig. Derfor kan ikke betydningen av tidlig diagnostisering understrekes nok. For tannleger er dette en utrolig viktig oppgave. Foreløpig er den kliniske undersøkelsen vårt viktigste verktøy. Denne er rask og enkel og bør utføres rutinemessig. Samtidig gjøres mye forskning innen utvikling av nye diagnostiseringsmetoder. Flere liv kan reddes, og det blir spennende å se hva fremtiden vil bringe.*







## Litteraturliste

1. Joel B. Epstein, Lewei Zhang, Miriam Rosin (2002). *Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions*. Journal of the Canadian Dental Association.
2. Ravi Mehrotra, Anurag Gupta, Mamta Singh, Rahela Ibrahim (2006). *Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions*.
3. *Cancer in Norway 2005* [URL].  
[www.kreftregisteret.no/forekomst\\_og\\_overlevelse\\_2005/cin2005.pdf](http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2005/cin2005.pdf)
4. Catherine F. Poh, Samson P., P. Michele Williams, Lewei Zhang, Denise M. Laronde, Pierre Lane, Calum MacAulay, Miriam P. Rosin (2006). *Case report. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device*.
5. M. D. Mignogna, L. Lo Muzio, L. Lo Russo, S. Fedele, E. Ruoppo, E. Bucci (2001). *Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience*.
6. Rafael Nagler, Gideon Bahar, Thomas Shpitzer, and Raphael Feinmesser (2006). *Concomitant analysis of salivary tumor markers. A new diagnostic tool for oral cancer*.
7. Diane C. Shugars, Lauren L. Patton (1997). *Detecting, diagnosing and preventing oral cancer*. The Nurse Practitioner.
8. L-P. Zhong, G.-F. Chen, Z.-F. Xu, X. Zhang, F.-Y. Ping, S.-F. Zhao (2004). *Detection of telomerase activity in saliva from oral squamous cell carcinoma patients*.
9. Ge-fei Du, Cheng-zhang Li, Han-zheng Chen, Xin-ming Chen, Qun Xiao, Zheng-guo Cao, Shu-huan Shang, Xia Cai (2007). *Early detection and diagnosis. Rose Bengal staining in detection of oral precancerous and malignant lesions with colorimetric evaluation: A pilot study*. International Journal of Cancer.
10. Lewei Zhang, K-John Cheung Jr., Wan L. Lam Xing Cheng, Catherine Poh, Robert Priddy, Joel Epstein, Nhu D. Le, Miriam P (2001). *Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites. Potential impact on staging and clinical management*. American Cancer Society.
11. P. Holmstrup, P. Vedtofte, J. Reibel, K. Stoltze (2005). *Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions*.



12. L. Zhang, M.P. Rosin (2001). *Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions*. J. Oral Pathol Med.
13. *Oral bacteria could point toward cancer diagnosis: study*. [URL]  
<http://www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanewsarticle.asp?articleid=1476>
14. Shah Jatin P., Hohnson W. Newell, Batsakis G. John. *Oral cancer*. 2003.
15. Silverman S. 2003. *Oral cancer*. American Cancer Society.
16. Ord A. Robert, Blanchaert H. Remy. 2000. *Oral Cancer. The dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation and prevention*. China: Quintessence Publishing Co, Inc.
17. A. Ross Kerr, Gustavo D. Cruz. 2002. *Oral cancer: Practical prevention and early detection for the dental team*. New York State Dental Journal.
18. Joseph A. Regezzi, James J. Sciubba, Richard C.K. Jordan. 2003. *Oral pathology*. United States of America: Elsevier Science.
19. Hanna Pesonen, Theres Poulsen, (2004). *Premaligna förändringar i munhålan – en illustration av analysmetoder med biomarkörer för diagnos och prognosbedömning*. Institutionen för odontologi, Karolinska Institutet.
20. N. Homann, J. Tillonen, H. Rintamäki, M. Salaspuro, C. Lindquist, J.H. Meurman (2001). *Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers*. Oral Oncology.
21. G.M. Humphris, R.S. Ireland, E.a. Field (2001). *Randomised trial of the psychological effect of information about oral cancer in primary care settings*.
22. Gideon Bahar, Raphael Feinmesser, Thomas Shpitzer, Aaron Popovtzer, Rafael M. Nagler (2007). *Salivary analysis in oral cancer patients*.
23. David T. Wong, (2006). *Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics*.
24. Herenia P. Lawrence, (2002). *Salivary markers of systemic disease: Noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health*.
25. Yang Li, Maie A.R. St. John, Xiaofeng Zhou, Yong Kim, Uttam Sinha, Richard C.K. Jordan, David Eisele, Elliot Abemayor, David Elashoff, No-Hee Park, and David T. Wong (2004). *Salivary transcriptome diagnosis for oral cancer detection*.
26. Samer A. Bsoul, Michael A. Huber, Geza T. Terezhalmay (2005). *Squamous cell carcinoma of the oral tissues: A comprehensive review for oral healthcare providers*.



27. Christian Sheifele, Andrea-Maria Schmidt-Westhausen, Thomas Dietrich, Peter A. Reichart (2004). *The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases.*
28. Lewei Zhang, Michele Williams, Catherine F. Poh, Denise Laronde, Joel B. Epstein, Scott Durham, Hisae Nakamura, Ken Berean, Alan Hovan, Nhu D. Le, Greg Hislop, Robert Priddy, Hohn Hay, Wan L. Lam, Miriam P. Rosin (2005). *Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome.* American Association for Cancer Research.
29. David T Wong (2006). *Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer.*
29. [URL] <http://media.washingtonpost.com/wp-adv/newsweek/fallhealth/images/teeth.jpg>
30. [URL] <http://www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanewsarticle.asp?articleid=1476>
31. [URL] <http://dentistry.ouhsc.edu/intranet-WEB/ContEd/OPCE/Images/Q4Fig1.jpeg>
32. [URL] <http://www.carolinehd.org/html/smile2.gif>
33. [URL] <http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/ui/dent/mouthcancer1.html>
34. [URL] <http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/ui/dent/mouthcancer5.html>
35. [URL] <http://www.maxillofacialcenter.com/images/Erythroplakia1.jpg>
36. [URL] <http://www.tambcd.edu/oralexam/nidroc05.htm>
37. [URL] <http://www.uiowa.edu/~oprml/AtlasWIN/AtlasFrame.html>
38. [URL] <http://www.whocollab.od.mah.se/expl/oralmuc.html>